

Hipertiroidili Rat Akciğer Dokusunda Oksidatif Stres Parametreleri Üzerine Egzersizin Etkisi

The Effect of Exercise on Oxidative Stress Parameters in Lung Tissue of Rat with Hyperthyroidism

Elvin Aliyev* Abdulkadir Yıldırım* Serap Yıldırım** Engin Şebin*

* Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Fizyoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

Başvuru Tarihi: 02.09.2013

Kabul Tarihi: 07.04.2014

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, hipertiroidili rat akciğer dokusundaki oksidatif stres parametreleri üzerine dayanıklılık egzersizinin etkisinin olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: 23 adet Sprague-Dewley cinsi erkek rat dört gruba bölündü: Kontrol, hipertiroidi, egzersiz ve hipertiroidi+egzersiz. Hipertiroidi, 250 µg /kg vücut ağırlığı dozunda subkutan L-Tiroksin uygulaması ile oluşturuldu. Dayanıklılık egzersizi, haftada 5 gün olmak üzere 8 hafta koşu bandında 23 m/dk hızda 45 dakika koşturularak yaptırıldı. Akciğer doku homojenatlarında malondialdehit (MDA) ve nitrik oksit (NO) düzeyleri ve miyeloperoksidaz (MPO) aktiviteleri ölçüldü.

Bulgular: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında en yüksek malondialdehit ve en düşük nitrik oksit düzeyleri hipertiroidi grubunda gözlemlendi. Ayrıca kontrol grubu ile karşılaştırıldığında en yüksek miyeloperoksidaz aktivitesi egzersiz grubunda ölçüldü. Bununla birlikte ölçülen tüm parametreler için gruplar arası farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde değildi.

Sonuç: Deneyel hipertiroidi - egzersiz rat modelinde; hem 250 µg/kg dozunda L-tiroksin uygulaması ile hem de düzenli dayanıklılık egzersizi ile akciğer dokusunda ölçülen MDA, NO ve MPO değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğin olmadığı görülmektedir.

Anahtar sözcükler: Egzersiz; hipertiroidizm; malondialdehid; miyeloperoksidaz; nitrik oksid

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to investigate whether there is any protective effect of a regular endurance exercise on the L-Thyroxine-induced oxidative stress in lung tissue of rats.

Materials and methods: Twenty-three male Sprague Dawley rats were divided into four groups: Control, hyperthyroidism, exercise, and hyperthyroidism plus exercise. Hyperthyroidism was induced in

rats by injecting subcutaneous 250 µg L-Thyroxine / kg body weight/day. Endurance training consisted of treadmill running at a speed of 23 m/minute, 45 minute /day, 5 days a week for 8 weeks. The levels of malondialdehyde (MDA) and nitric oxide (NO) and myeloperoxidase (MPO) activities were measured in the lung homogenates.

Results: When compared to the control group, the highest MDA and the lowest NO levels were observed in the hyperthyroidism group. In addition, the highest MPO activity was measured in the exercise group when compared with control rats. However, the differences between groups were not statistically significant for all parameters.

Conclusion: In the experiment of hyperthyroidism of training rat model; the results indicates that on the statistical value there is no significant change which is examined of either endurance training or injecting 250 µg L-Thyroxine / kg body weight parameters of MDA, NO, and MPO in lung tissue of rats with hyperthyroidism.

Key words: Exercise; hyperthyroidism; malondialdehyde; myeloperoxidase; nitric oxide

GİRİŞ

Tiroid bezi iki önemli hormon sentezler: 3, 5, 3' triiyodotironin (T₃) ve 3, 5, 3', 5' tetraiyodotironin (T₄). Bu iki hormon başta karaciğer olmak üzere kalp, beyin, böbrek gibi bir çok hedef dokuda bazal metabolik hızın düzenlenmesinde en önemli faktörlerdir. Tiroid hormonlarının enerji metabolizması üzerindeki etkilerinin oksijen tüketiminde, mitokondriyal oksidatif fosforilasyonda ve bazı mitokondriyal solunum zinciri komponentlerinin aktivite ve sayısında değişikliklere sebep olarak mitokondriyal solunumu arttırma şeklinde olduğu bilinmektedir (1, 2). Hipertiroidi, tiroid hormonlarının sentezinin artışıyla oluşan bir klinik tablodur. Bu durumda kanda tiroid hormonlarının artışına bağlı olarak metabolizma hızlanmakta, oksijen tüketimi artmakta, enerji metabolizması ve ısı oluşumu normale nazaran daha çok uyarıldığından bazal metabolizma hızlanmaktadır (3, 4). Mitokondri, sağlıklı bir dokuda serbest oksijen radikallerinin üretildiği ana kaynak olmasından dolayı serbest oksijen radikallerinin üretim hızı, mitokondriyal oksijen tüketim hızı ile direk olarak ilişkili olabileceği ifade edilmiştir (5). Hem klinik hem de deneysel çalışmalar göstermiş ki muhtemelen artmış mitokondriyal oksijen tüketimine bağlı olarak hipertiroidizm oksidatif strese yol açmaktadır (6, 7).

Fiziksel egzersiz esnasında artan oksijen tüketimi ve serbest radikal oluşumu arasında bir ilişkinin olduğu çeşitli çalışmalarda ifade edilmiştir. Egzersiz, şiddet ve süresine bağlı olarak oksidatif strese neden olabilmektedir

(8-10). Bununla birlikte düzenli yapılan dayanıklılık egzersizinin serbest oksijen radikallerinin oluşumunu bir miktar arttırmasına rağmen aynı zamanda vücuttaki antioksidan sistemleri de uyararak antioksidan savunmayı güçlendirdiği rapor edilmiştir (11, 12).

Bu çalışmada hipertiroidi ratların akciğer dokusundaki bazı oksidatif stres parametreleri üzerine düzenli dayanıklılık egzersizinin bir etkisinin olup olmadığı araştırıldı. Bu amaçla hipertiroidi oluşturulan ratların akciğer dokusu homojenatlarında malondialdehit (MDA), miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesi ve nitrik oksit (NO) düzeyleri ölçüldü ve kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneyisel Araştırma ve Uygulama Merkezinden temin edilen ve ağırlıkları 200–220 gram arasında değişen toplam 23 adet Sprague-Dewley cinsi erkek rat kullanıldı. Ratlar deney öncesi tel kafeslerde 12 saat gece 12 saat gündüz sirkadiyan ritimde, ortam sıcaklığı 22 °C ve nem oranı %50-60 olacak şekilde barındırıldı ve beslendi.

Deney Yöntemi

Deney hayvanları kontrol (n=6), hipertiroidi (n=5), egzersiz (n=6), ve hipertiroidi + egzersiz (n=6) olmak üzere dört gruba ayrıldı. Kontrol grubu ratlara her gün 0.5 mL subkutan izotonik NaCl çözeltisi uygulandı ve ratlar haftada 5 gün olmak üzere 8 hafta koşu bandında 2 m/dk hızda 5 dakika koştu-ruldu.

İkinci gruptaki ratlara (hipertiroidi grubu) deney süresince her gün 250 µg/kg dozunda subkutan L-tiroksin enjeksiyonu yapıldı (13).

Üçüncü gruptaki ratlara (egzersiz grubu) her gün 0.5 mL subkutan izotonik NaCl çözeltisi uygulandı ve haftada 5 gün olmak üzere 8 hafta koşu bandında 23 m/dk hızda 45 dakika koşturuldu.

Dördüncü grupta, ikinci gruptaki gibi L-tiroksin enjeksiyonu ile hipertiroidi oluşturuldu ve ratlar haftada 5 gün 8 hafta boyunca koşu bandında 23 m/dk hızla 45 dakika koşturuldu.

Doku Hazırlanışı ve Biyokimyasal Analizler

Çalışma sonucunda alınan akciğer dokuları sırasıyla, MPO tayini için %0.5'lik "hexadecyltrimethyl ammonium bromide" içeren 50 mM potasyum fosfat tamponu (pH 6) ile MDA ve NO analizleri için %1.15'lik potasyum klorür (KCl) çözeltisi kullanılarak mekanik homojenizatör aracılığı ile homojenize edildi. Daha sonra 4°C'de 7800 x g'de 15 dakika santrifüj edildikten sonra süpernatantlar eşit bölüştürülerek -80°C'de derin dondurucuda saklandı. Daha sonra elde edilen doku süpernatantlarında MDA (14), NO tayinleri ve bu süpernatantların +4°C'de 1000xg'de 10 dakika santrifüjlenmesiyle elde edilen pelletlerinden ise MPO (15) tayini yapıldı. NO ölçümü ticari kit kullanılarak, üretici firmanın ölçüm talimatlarına göre yapıldı (Nitrate/Nitrite Assay Kit, Kat No:780001 Cayman Chemical). Total NO [nitrat (NO⁻²) + nitrit (NO⁻³)] tayin metodu, Griess reaktifi ile oluşan mor renkli azo bileşiğinin 540 nm dalga boyunda absorbansının ölçülmesi prensibine dayanıyordu.

Kan TSH, FreeT3 ve FreeT4 düzeylerinin belirlenmesi, ticari ELISA kitleri (FreeT3 Kat. No: CSB-E05076r, FreeT4 Kat. No: CSB-E05079r,

TSH Kat No: CSB-E050115r, CUSABIO BIOTECH) kullanılarak üretici firmanın ölçüm önerileri doğrultusunda yapıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) programı ile yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov Z testi analizi ile değerlendirildi ve p değeri <0.05 olan verilere logaritmik transformasyon uygulandı. Gruplar arası karşılaştırmalar One-Way ANOVA Tukey Post Hoc testi kullanıldı. p<0.05 olan farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Deney süresince ratlarda meydana gelen kilo değişiklikleri Tablo 1'de sunuldu. Hipertiroidi grubundaki ratlarda ortalama 24 g'lık bir kilo kaybının olduğu gözlemlendi.

Çalışma gruplarındaki ratların serum FreeT3, FreeT4 ve TSH konsantrasyonları Tablo 2'de verildi. Kontrol grubundaki ratlarla karşılaştırıldığında hipertiroidili ratların serum TSH konsantrasyonları anlamlı düzeyde düşüken (p=0.05), FreeT3 ve FreeT4 konsantrasyonlarının yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla p=0.024 ve p=0.002). Hipertiroidi grubundaki ratların hem kilo kayıpları hem de serum tiroid hormonu parametrelerindeki anlamlı değişiklikler deneysel hipertiroidinin gerçekleşmiş olduğunu göstermektedir.

Akciğer dokusunda ölçülen biyokimyasal parametrelere ait sonuçlar Tablo 3'deki gibidir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında en yüksek MDA ve en düşük NO düzeyleri hipertiroidi grubunda gözlemlendi. Ayrıca kontrol grubu ile karşılaştırıldığında en yüksek MPO aktivitesi egzersiz grubunda ölçüldü. Bununla birlikte ölçülen tüm parametreler için gruplar arası farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde değildi.

Tablo 1. Deney Süresince Ratların Kilo Değişiklikleri

Gruplar	Rat Vücut Ağırlıkları (g)		
	İlk Tartım (1.Gün)	Son Tartım (8. Hafta)	Fark
Kontrol (n=6)	257	306	+ 49
Hipertiroidi (n=5)	278	254	- 24
Egzersiz (n=6)	231	261	+ 30
Hipertiroidi + Egzersiz (n=6)	244	265	+ 21

Tablo 2. Çalışma Gruplarındaki Ratların Serum FreeT3, FreeT4 ve TSH konsantrasyonları.

Parametreler	Gruplar			
	Kontrol	Hipertiroidi	Egzersiz	Hipertiroidi + Egzersiz
TSH (μ U/mL)	1.54 $\pm$ 0.34	0.82 $\pm$ 0.16	1.71 $\pm$ 0.78	0.83 $\pm$ 0.09
FT ₃ (pg/mL)	2.07 $\pm$ 0.31	2.96 $\pm$ 0.47	2.44 $\pm$ 0.59	2.89 $\pm$ 0.45
FT ₄ (pmol/L)	7.99 $\pm$ 0.79	11.23 $\pm$ 1.35	9.04 $\pm$ 0.85	11.60 $\pm$ 1.72

Tablo 3. Akciğer Dokusunda Ölçülen Oksidatif Stres Parametresi Düzeyleri.

Parametreler	Gruplar				p
	Kontrol (n=6)	Hipertiroidi (n=5)	Egzersiz (n=6)	Hipertiroidi+ Egzersiz (n=6)	
MDA ^a	11.2 $\pm$ 5.5	15.0 $\pm$ 2.1	13.9 $\pm$ 3.0	13.3 $\pm$ 4.0	> 0.05
MPO ^b	131.3 $\pm$ 1.2*	134.4 $\pm$ 1.1*	172.5 $\pm$ 1.8*	145.8 $\pm$ 1.5*	> 0.05
NO ^a	4.5 $\pm$ 0.5	4.1 $\pm$ 0.8	5.0 $\pm$ 2.3	4.9 $\pm$ 1.4	> 0.05

Sonuçlar X $\pm$ SD olarak verilmiştir, * logaritmik transformasyon uygulanmış veriler

a: μ mol/gr yaş doku, b: U/gr yaş doku

TARTIŞMA

Tiroid hormonlarının enerji metabolizması üzerine etkisi oksijen tüketiminde, mitokondriyal oksidatif fosforilasyonunda ve bazı mitokondriyal solunum zinciri komponentlerinin aktivite ve sayısında değişikliklere yol açarak mitokondriyal solunumu artırma şeklindedir (16, 17). Hipertiroidide oluşan hipermetabolik durumun mitokondriyal elektron transport zincirinde süperoksid radikalinin oluşumunda artışa yol açtığı bildirilmiştir. Artan süperoksid radikalleri lipid peroksidasyonunun başlamasında rol oynayan radikal türlerinin oluşumuna zemin hazırlamakta ve mitokondride serbest radikal oluşumunu hızlandırmaktadır (17).

Serbest radikaller bir orbitalinde paylaşmamış elektron taşıyan oldukça reaktif atom ve moleküllerdir (18). Serbest radikallerin üretimi ve antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki denge, serbest radikallerin artışı ile bozulduğunda oksidatif hasar meydana gelmektedir (19).

Egzersiz oksidatif stres ve antioksidan sistemi üzerine etkisini araştıran çalışmaları incelediğimiz zaman çoğunlukla aerobik egzersiz formunun kullanıldığı görülmektedir (20, 21). Metabolik aktiviteye bağlı olarak, oksijen kullanımı ve mitokondriyal elektron transport zincirinden elektron sızıntısı artmakta ve sonuçta süperoksid, hidrojen peroksid, hidroksil radikalleri basta olmak üzere birçok reaktif oksijen türü açığa çıkmaktadır (22). Oksidatif hasar üzerine yapı-

lan çok sayıda çalışmada serbest radikallerin aktivitelerinin artışının bir göstergesi olarak MDA düzeylerinde belirgin bir artış olduğu gösterilmiştir (23). Mogulkoç ve ark. (24) çalışmalarında hipertiroidili ratların beyin, karaciğer ve kalp doku MDA seviyelerinin kontrol grubundan yüksek olduğu ve bu artışın istatistiksel olarak farklı olduğunu rapor etmişlerdir. Mano ve ark. (25) ve Guerra ve ark. (26) Graves' (Hipertiroidi) hastalarında yapmış oldukları çalışmalarında yine MDA seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede arttığını rapor etmiştir. Bizim araştırmamızda ise hipertiroidili ratların akciğer dokusu MDA düzeyi hafif bir artış gösterse de istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Honda (27) ve Bussemaker (28)'in yapmış oldukları çalışmalarda hipertiroidizm oluşturulan ratlarda endotelial kaynaklı NO ve bazal NO düzeylerinin yükseldiğini bildirilmişlerdir. Rodriguez-Gomez ve ark. (29) hipertiroidi oluşturulan ratlarda plazma NO seviyelerinin arttığını ifade etmiştir. Mc Allister ve ark. (30) ise deneysel olarak hipotiroidizm ve hipertiroidizm oluşturdukları ratların arteriyel damarlarında NO oluşumunun artış gösterdiğini rapor etmişlerdir. Bizim araştırmamızda ise tüm çalışma gruplarında ölçülen akciğer dokusu NO düzeylerinde anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir. Yaptığımız literatür araştırmalarında deneysel hipertiroidi-egzersiz modelinde rat akciğer dokusunda ölçülmüş NO çalışması bulamadığımız için kendi sonuçlarımızı birebir karşılaştırmadık.

Miyeloperoksidaz, nötrofil ve monositlerde bulunmakta ve güçlü bir oksidan olan hipokloröz asid üreterek mikrobisidal aktivitede görev yapmaktadır (31, 32). _ENREF_89 Gebeska ve ark. (33) tarafından yapılan bir çalışmada endotoksemi sonrası akciğerlerde lökosit birikimi dolayısıyla 15 dakika içinde MPO aktivitesi artarken diğer dokularda bu aktivite ancak 3 saat sonra tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise düzenli dayanıklılık egzersizi yaptırılan grupta ortalama MPO aktivitesi diğer gruplara göre belirgin bir artış gösterdi ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi.

Sonuç olarak, deneysel hipertiroidi - egzersiz rat modelinde; hem 250 µg/kg dozunda L-tiroksin uygulaması ile hem de düzenli dayanıklılık egzersizi ile akciğer dokusunda ölçülen MDA, NO ve MPO değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğin olmadığı görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bianchi G, Solaroli E, V Z. Oxidative stress and antioxidant metabolites in patients with Hyperthyroidism: effect of treatment. *Horm Metab Res* 1999;31(11):620-4
2. Constantini F, Pierdomenico S.D, Domenico D.S, Pierluigi D.R, Bucciarelli T, Bittolo G. Effect of thyroid function on LDL oxidation. *American Heart Association* 1998; 18(5):732-7.
3. Özata M. Tiroid Hormonları ve Tiroid Hastalıklarının Fizyopatolojisi. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavisi. Ankara: GATA Basımevi; 2003.p.1-15.
4. Kologlu S. Endokrinoloji Temel ve Klinik.1.Baskı. Ankara: Medical Network & Nobel; 1996.p.139-158.
5. Guerrero A, Pamplona R, Portero-Otin M, Barja G, Lopez-Torres M. Effect of thyroid status on lipid composition and peroxidation in the mouse liver. *Free Radic Biol Med* 1999;26(1-2):73-80.
6. Rybus K.B, Zwirski K.K, Kalinowski M, Kukla M, Birkner E, Jochem J. Activity of antioxidative enzymes and concentration of malondialdehyde as oxidative status markers in women with newly diagnosed Graves-Basedow disease and after thiamazole therapy leading to euthyroidism. *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118(7-8).420-5.
7. Das K, Chainy GB. Modulation of rat liver mitochondrial antioxidant defence system by thyroid hormone. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1537(1):1-13.
8. Palmer FM, Nieman DC, Henson DA, McNulty SR, McNulty L, Swick NS, et al. Influence of vitamin C supplementation on oxidative and salivary IgA changes following an ultramarathon. *Eur J Appl Physiol* 2003;89(1):100-7.
9. Bailey DM, Davies B, Young IS, Jackson MJ, Davison GW, Isaacson R, et al. EPR spectroscopic detection of free radical outflow from an isolated muscle bed in exercising humans. *J Appl Physiol* 2003; 94(5): 1714-8.
10. Williams SL, Strobel NA, Lexis LA, Coombes JS. Antioxidant requirements of endurance athletes: implications for health. *Nutr Rev* 2006; 64(3):93-108.
11. Gul M, Demircan B, Taysi S, Oztasan N, Gumustekin K, Siktir E, et al. Effects of endurance training and acute exhaustive exercise on antioxidant defense mechanisms in rat heart. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2006; 143(2): 239-45.
12. Taysi S, Oztasan N, Efe H, Polat MF, Gumustekin K, Siktir E, et al. Endurance training attenuates the oxidative stress due to acute exhaustive exercise in rat liver. *Acta Physiol Hung* 2008; 95(4):337-47.
13. Ayala C, Valdez SR, Morero ML, Soaje M, Carreno NB, Sanchez MS, et al. Hypo- and hyperthyroidism affect NEI concentration in discrete brain areas of adult male rats. *Peptides* 2011; 32(6):1249-54.
14. Ohkawa H, Ohishi N, K Y. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979; 95(2):351-8.
15. Bradley PP, Priebe DA, Christensen RD, G R. Measurement of cutaneous inflammation: estimation of neutrophil content with an enzyme marker. *J Invest Dermatol* 1982;78(3):206-9.
16. Goswami K, Nandakumar DN, BC K. Oxidative changes and desialylation of serum proteins in hyperthyroidism. *Clin Chim Acta* 2003; 337(1-2): 163-8.
17. Constantini F, Pierdomenico S.D, Domenico D.S, Pierluigi D.R, Bucciarelli T, Bittolo G, et al. Effect of thyroid function on LDL oxidation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18(5):732-7.
18. Stohs, J S. The role of free radicals in toxicity and disease. Review. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1995; 6(3-4): 205-28.
19. Onat T. Radikal Kavramı ve Oksijen Radikalleri. Emerk K, Sözen EY, editör. İnsan Biyokimyası. Ankara: Palme Yayıncılık; 2002.p.666-673.
20. Bloomer RJ, Goldfarb AH. Anaerobic Exercise and Oxidative Stress: A Review. *Can J Appl Physiol* 2004; 29(3):245-63.
21. Fatouros IG, Jamurtas AZ, Villiotou V, Pouliopoulou S, Fotinakis P, Taxildaris K. Oxidative stress responses in older men during endurance training and detraining. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36(12): 2065-72.
22. Dernbach AR, Sherman WM, Simonsen JC, Flowers KM, DR L. No evidence of oxidant stress during high-intensity rowing training. *J Appl Physiol* 1993; 74 (5):2140-5.
23. Aktaş EO, Koçak A, Aktaş S, Yemişçigil A. Intercostal variation for age estimation are the standards for the right 4th rib applicable for other ribs? *Coll Antropol* 2004; 28 Suppl 2:267-72.

24. Mogulkoç R, Baltacı AK, Öztekin E. Melatonin prevents oxidant damage in various tissues of rats with Hyperthyroidism. *Life Sciences* 2006; 79(3): 311-5.
25. Mano T, Shinohara R, Iwase K, Kotake M, Hamada M, Uchimuro K, et al. Changes in free radical scavengers and lipid peroxide in thyroid glands of various thyroid disorders. *Horm Metab Res* 1997; 29(7): 351-4.
26. Guerra LN, Moiguer S, Karner M, De Molina MC, Sreider CM, JA. B. Antioxidants in the treatment of Graves Disease. *IUBMB Life* 2001;51(2):105-9
27. Honda H, Iwata T, Mochizuki T, H. K. A fluctuation in adrenoceptor and muscarinic receptor-mediated blood pressure responses in acute Hyperthyroid rats. *Vascul Pharmacol* 2003;40(1):1-6.
28. Bussemaker E, Popp R, Fisslthaler B, Larson CM, Fleming I, Busse R, et al. Hyperthyroidism enhances endothelium-dependent relaxation in the rat renal artery. *Cardiovasc Res* 2003;1;59(1):181-8.
29. Rodriguez-Gomez I, Wangenstein R, Moreno JM, Chamorro V, Osuna A, F. V. Effects of chronic inhibition of inducible nitric oxide synthase in Hyperthyroid rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288(6):1252-7.
30. McAllister, RM, Albarracin, I, Price, EM. Thyroid status and nitric oxide in rat arterial vessels. *J Endocrinol* 2005;185(1):111-9.
31. Stubbins MJ, Wolf CR. Chapter 21. Additional polymorphisms and cancer. *IARC Sci Publ* 1999; (148): 271-302.
32. Malle, E, Buch, T, Grone, HJ. Myeloperoxidase in kidney disease. *Kidney Int* 2003; 64(6):1956-67.
33. Gebbska, A, Olszanecki, R, Korbut, R. Endotoxaemia in rats: role of leukocyte sequestration in rapid pulmonary nitric oxide synthase-2 expression. *Physiol Pharmacol* 2005; 56(2):299-311.

Yazışma adresi:

Dr. Elvin Aliyev
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Morfoloji Binası Kat: 2 Erzurum, Türkiye
Tel: 0553 345 53 13
Faks: 442 3446528
E-Posta: elvinaliyev1989@hotmail.com

Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 2010/114 BAP (Bilimsel Araştırma Projesi) proje numarası ile desteklenmiştir.

Bu çalışma Türk Klinik Biyokimya Derneği Tarafından Düzenlenen XIII. Ulusal Klinik Biyokimya Kongre-sinde Poster Sunum Olarak Sunulmuştur. 25 Nisan – 28 Nisan 2013, Kaya İzmir Thermal Convention Balçova-İzmir.

